

**PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL
EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA**

Aprobación de la tesis:



Dr. Juan Antonio Soria López
Director de la tesis



Dra. Sci. Geraldina Guerrero González.
Miembro de la Comisión de Tesis



Dr. Med. Abel Guzmán López
Jefe de Servicio de Obstetricia



Dr. med. Raquel Garza Guajardo
Subdirector de Estudios de Posgrado

CAPITULO I

RESUMEN

Objetivo general: Determinar si la presencia de microalbuminuria durante el segundo trimestre del embarazo medida en una muestra única de orina se relaciona con el desarrollo de preeclampsia en el embarazo.

Material y métodos: Se reclutaron pacientes iniciado su control prenatal en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González entre las semanas 24 – 28 o antes, con embarazo de producto único, sanas y normotensas a quienes se les tomo una muestra única aleatoria de orina durante las 24 a 28 semanas. Se excluyeron pacientes con embarazo múltiple, comorbilidades asociadas tales como hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo I o II, enfermedades renales o enfermedades reumatológicas, se tomó también como criterio de exclusión muestras urinarias con proteinuria medido mediante tira reactiva a 1+

Resultados: De las 122 muestras recolectadas, se eliminaron 97 muestras, las 25 restantes que se pudo realizar el test mircoalbuminuria 6 pacientes tuvieron preeclampsia y todos los test resultaron negativos a microalbuminuria siendo el valor de corte menor a 30mg/g de creatinina.

Conclusiones: En nuestro hospital el test de microalbuminuria realizado por el sistema DCA de Siemens/Bayer no fue útil para detectar microalbuminuria en muestra única en pacientes embarazadas, ya que las muestras deben de estar en perfectas condiciones para poder ser procesadas. Seguiremos tomando este estudio de manera reservada y continuaremos manejando la recolección de orina de 24 horas para determinar proteinuria y realizar diagnóstico de preeclampsia.

CAPITULO II

INTRODUCCION

Las complicaciones hipertensivas durante el embarazo son una causa importante de morbilidad y mortalidad materna en todo el mundo¹. La preeclampsia y eclampsia forman parte del espectro de estas complicaciones que, aunque tienen en común la hipertensión durante la gestación, difieren en su repercusión en la salud materna y fetal, y en las estrategias para su atención específica².

La clasificación actual más utilizada distingue cuatro categorías 1) preeclampsia-eclampsia, 2) hipertensión crónica, 3) preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica, 4) hipertensión gestacional^{3,4}. La preeclampsia es de las principales causas de morbilidad y mortalidad, principalmente en países en vías de desarrollo^{5,6}. Se calcula que anualmente mueren 50,000 mujeres en el mundo⁷. En México se calcula que representa hasta 34% de todas las muertes maternas⁸. La prevalencia de la preeclampsia varía del 2 al 10%, dependiendo de la población en estudio⁹.

Su incidencia aumenta ante la coexistencia de diversos factores: es cinco a seis veces más frecuente en primigestas, complica 15-20% de los embarazos gemelares y 25% de los que tienen nefropatía crónica. Se ha estimado que 15-25% de las pacientes con hipertensión gestacional agregan posteriormente proteinuria y evolucionan a preeclampsia.^{10,11,12}

A pesar de toda la investigación, la fisiopatología de la preeclampsia es aún desconocida, pero se sugiere una base genética e inmunológica que causa un trastorno multisistémico¹³. Aparentemente la placenta tiene un papel fundamental

en su patogénesis, en gran parte por que se ha observado que los signos y síntomas clínicos desaparecen una vez que se interrumpe el embarazo¹⁴. Se ha comprobado que la placenta de una mujer que desarrolla preeclampsia presenta un desarrollo deficiente de este órgano, con una remodelación inadecuada de las arterias espirales de la decidua y el miometrio además de una invasión endovascular anormal del trofoblasto. Lo anterior conlleva a una placenta disfuncional, que progresa a hipoperfusión, hipoxia e isquemia, estos cambios generan una gran cantidad de factores que se liberan a la circulación materna originando una respuesta inflamatoria exacerbada, daño endotelial, hipoperfusión tisular generalizada, aumento en las resistencias vasculares periféricas, activación del sistema de coagulación y consumo plaquetario originando finalmente las características clínicas de la preeclampsia¹⁵.

Los hallazgos clínicos se pueden manifestar como síndrome materno (hipertensión arterial y proteinuria con o sin manifestaciones multisistémicas) y/o síndrome fetal (oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino y alteraciones en la oxigenación)^{16,17}. El síndrome materno se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa, asociada a proteinuria. Dependiendo del nivel de estos parámetros, así como datos de compromiso multisistémico puede clasificarse como preeclampsia con o sin datos de severidad^{18,19}.

Los criterios de clasificación actuales son los que se presentaron por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) que se enlistan en la siguiente tabla 1

Tabla 1. Clasificación de hipertensión en el embarazo

Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Presión arterial sistólica igual o mayor de 140 mm/hg o diastólica igual o mayor de 90 mm/hg en dos ocasiones separadas por 4 horas de diferencia después de la semana 20 de gestación • Presión arterial sistólica igual o mayor de 160 mm/hg o diastólica igual o mayor de 110 mm/hg, confirmada en un periodo de tiempo más corto para facilitar la administración de medicamentos antihipertensivos
Además	
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor o igual a 300 mg/ 24 horas en una recolección de orina de 24 horas • Índice de proteína: creatinina mayor o igual a 0.3 mg/g • Tira reactiva 1+ (solo si no hay otro método cuantitativo disponible)
En ausencia de proteinuria, cifras hipertensivas y la aparición de cualquiera de las siguientes	
Trombocitopenia	Plaquetopenia menor a 100,000/microlitro
Insuficiencia renal	Creatinina sérica mayor de 1.1mg/dl o el doble en ausencia de enfermedad renal
Disfunción hepática	Elevación de enzimas hepáticas al doble de lo normal
Edema pulmonar	
Alteraciones visuales, cerebrales	

El diagnóstico de preeclampsia severa se realizará cuando la paciente presenta cifras arteriales sistólicas mayores o iguales de 160 mm/hg y diastólicas de 110 mm/hg en dos ocasiones con 4 horas de diferencia, trombocitopenia menor a 100,000/microlitro, elevación al doble de enzimas hepáticas, dolor en hipocondrio derecho, insuficiencia renal con creatinina que progresa a 1.1mg/dl, edema pulmonar y alteraciones visuales o cerebrales.

Dentro de las complicaciones se encuentra la eclampsia (1%), definida como aparición de convulsiones en pacientes hipertensas en ausencia de otras causas de convulsiones, síndrome de HELLP (10-20%) variante atípica de la preeclampsia severa, caracterizada por hemólisis microangiopática, elevación de enzimas

hepáticas y trombocitopenia. Otras complicaciones que se presentan sin coagulación intravascular diseminada (10%) edema agudo pulmón (2-5%), insuficiencia renal aguda (1-5%), desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (1-4%), insuficiencia hepática o hemorrágica (1%), evento vascular cerebral e insuficiencia cardíaca²⁰.

Los retos en la prevención en la preeclampsia como cualquier proceso de otras enfermedades, requiere de la disponibilidad de métodos para la predicción de aquellas con mayor riesgo de desarrollar el trastorno. Aunque numerosos ensayos clínicos y bioquímicos, se han propuesto para la predicción o la detección temprana de la preeclampsia, la mayoría siguen siendo poco realistas para su uso general en la mayoría de los casos. En la actualidad, no existe una sola prueba de detección fiable y rentable para la preeclampsia, que pueda ser recomendada para su uso rutinario²¹. Aunque algunos estudios para la detección temprana para la preeclampsia como los estudios doppler, sobre la arteria uterina en el primer trimestre en el embarazo y los marcadores séricos maternos se han mostrado prometedores^{22,23}.

Se han encontrado resultados son contradictorios, ya que estudios realizados en el primer trimestre para la Proteína – A Plasmática Asociada a embarazo (PAPP-A) y la fracción B de la gonadotropina coriónica humana, han sido referidos como predictores confiables para la preeclampsia, ya que sus concentraciones séricas son menores en pacientes en riesgo²⁴, en otros se ha encontrado que la B-HCG no es útil y que el PAPP-A solo es significativo al utilizarlo en otro marcador, se sospecha que la causa es que ya que se toma entre la semana 8 y 10, puede que su utilidad como predictor sea registrada en una edad gestacional más avanzada.

En mujeres no embarazadas, la excreción anormal de proteínas es mayor de 125mg/24 horas. En mujeres embarazadas, la excreción urinaria de proteínas aumenta significativamente, por lo que un valor por arriba de 300mg/24 horas es considerado anormal^{26,27}.

La microalbuminuria es otro marcador que ha sido estudiado con resultados diversos. Por ejemplo, en un estudio realizado en Inglaterra que incluyó 2679 pacientes entre la semana 11-13 de embarazo se encontró que no había relación significativa entre la presencia de microalbuminuria y preeclampsia^{28,29}. Por otra parte, en otro estudio llevado a cabo en Israel, que incluyó mediciones seriadas en el primero, segundo y tercer trimestre, aún cuando se encontró que la microalbuminuria iba en aumento de manera progresiva, tanto en pacientes sanas, como la que desarrollaron preeclampsia, se encontró que las últimas, iniciaban con un rango mayor de microalbuminuria³⁰. Además, un estudio realizado en México con pacientes iniciando el segundo trimestre gestacional, se encontró que este marcador era útil como predictor de preeclampsia³¹ y múltiples estudios en el mundo, realizados a finales de segundo trimestre y principios del tercero, refieren que podría ser de utilidad como herramienta de tamizaje, más que una determinación de proteinuria en orina en muestra única ya que tiene un valor predictivo negativo de hasta 97 - 98%, aun cuando su valor predictivo positivo no fuera tan importante (22-87%)^{32,33}. Es importante comentar que el inconveniente en estos estudios fue que la medición debía de hacerse recolectando la orina en 24 horas para determinar el rango de microalbuminuria. Existe la teoría de que la causa de estos resultados contradictorios es que la microalbuminuria procede de la

proteinuria en la preeclampsia, lo cual se produce después del primer trimestre de gestación.

Actualmente, para utilizar la recolección de orina de 24 horas y tener una prueba igual de confiable se utiliza el índice de albumina:creatinina, para poder determinar la microalbuminuria en una muestra única, encontrando resultados similares a los encontrados en las muestras de 24 horas, con un mayor riesgo de preeclampsia en pacientes con microalbuminuria,³⁴ en las que se encontró incluso un valor predictivo negativo de 99%, aunque con un valor predictivo positivo de 36%³⁵, por lo que su utilidad es mayor que la determinación de microalbuminuria de 24 horas, al ser más rápida y cómoda para la paciente, sin presentar un costo tan elevado, comparativamente con los primeros marcadores mencionados.

En la actualidad el único tratamiento efectivo para la preeclampsia es la interrupción oportuna del embarazo, es importante mencionar que alrededor del 15 al 23% de los nacimientos pretérmino son causados por la preeclampsia³⁶ que deja consecuencias a corto y largo plazo con diferentes grados de severidad, la tasa de mortalidad perinatal en los infantes de madres con preeclampsia es 5 veces mayor a la ocurrida en embarazos sin complicaciones³⁷.

CAPITULO III

HIPOTESIS

Hipótesis

La presencia de microalbuminuria en el segundo trimestre del embarazo es un predictor confiable de preeclampsia

Hipótesis nula:

La presencia de microalbuminuria en el segundo trimestre del embarazo no es un predictor confiable de preeclampsia en el embarazo

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si la presencia de microalbuminuria durante el segundo trimestre del embarazo medida en una muestra única de orina se relaciona con el desarrollo de preeclampsia en el embarazo.

Objetivos secundarios

Determinar la sensibilidad y especificidad del análisis de la microalbuminuria como predictor de preeclampsia en el embarazo.

Estimar el valor predictivo positivo y negativo del análisis de la microalbuminuria como predictor de preeclampsia.

Valorar la posible relación entre la presencia de microalbuminuria y complicaciones del embarazo como restricción del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas y trabajo de parto prematuro.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio observacional, longitudinal, descriptivo, prospectivo y no ciego, de prueba diagnóstica.

Se incluyeron pacientes que habían iniciado su control prenatal en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González entre las semanas 24 – 28 o antes, con embarazo de producto único, sanas y normotensas.

Se excluyeron pacientes con embarazo múltiple, comorbilidades asociadas tales como hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo I o II, enfermedades renales o enfermedades reumatológicas, se tomó también como criterio de exclusión muestras urinarias con proteinuria medido mediante tira reactiva a 1+.

Se eliminaron pacientes en las que las evaluaciones mediante la tira reactiva mostraron infección de vías urinarias o muestras que clínicamente se encontraron turbias, pacientes cuya resolución del embarazo no se llevó a cabo en el Hospital Universitario o cuyo expediente clínico no contó con datos completos para la realización del estudio.

En base a una población finita de 5050 pacientes, basada en el número de nacimientos durante el año del 2012 con una prevalencia del padecimiento del 10%, un índice de confiabilidad de 95% y un margen de error de 5%, utilizando la fórmula para poblaciones finitas, se obtuvo un tamaño muestral de 120 pacientes.

Al momento del reclutamiento se les solicitó a las pacientes su participación en el estudio, el cual requirió de la determinación de microalbuminuria, usando el índice de albumina creatinina en una muestra única de orina.

Las diferentes variables que se incluyeron son edad de la paciente, número de gestaciones, peso inicial, peso ganado durante el embarazo, semanas de gestación al momento de la terminación del embarazo, presión arterial sistólica y diastólica al momento y al final del estudio, presión arterial media al momento y al final del estudio.

El estudio se llevó a cabo al realizar la determinación de albuminuria (mg/L) y determinación de creatinina urinaria (mg/dl), realizando el índice de albúmina creatinina (IAC), cuyo resultado fue expresado en miligramos de albúmina/gr de creatinina, la normoalbuminuria se describe como un IAC menor 30mg/g, mientras que microalbuminuria se define como la presencia 30-299mg/gr de creatinina. Se dio seguimiento a todas las pacientes, mediante un control prenatal normal, sin influir en conductas terapéuticas por el resultado de los exámenes realizados. Al momento de la resolución del embarazo, se revisó el expediente clínico en búsqueda de la relación entre la microalbuminuria y la preeclampsia de las pacientes incluidas en el estudio.

El evento de interés fue definir si las pacientes que presentaron microalbuminuria tuvieron un riesgo mayor de padecer preeclampsia. La microalbuminuria se define como la presencia de 30-299mg albúmina/gr creatinina. Se utilizó el kit de microalbumina/creatinina para el sistema DCA de Siemens/Bayer. Para medir la albúmina se une un anticuerpo específico a la albúmina en presencia de polietilenglicol. Los complejos albúmina – anticuerpo que se forman aumentan la turbidez, la cual se mide como absorbancia a 531nm. Posteriormente, la albúmina se cuantificó mediante una curva de calibración de la absorbancia frente a la concentración de albúmina. El análisis de creatinina se basa en el análisis de

Benedict /Behre, donde la creatinina forma un complejo con el ácido 3,5-dinitrobenzónico con un PH alto para formar un complejo coloreado que se mide a 531nm. La creatinina se cuantifica en una curva de calibración, de absorbancia frente a la concentración de creatinina.

El analizador DCA 2000 Plus realizó todas las mediciones y cálculos. La pantalla del instrumento mostró la concentración de albúmina (mg/L), la concentración de creatinina (seleccionable como mg/dl o mmol/L) y la proporción de albúmina y creatinina al final del análisis. Si las unidades de creatinina se seleccionan como mg/dl, la proporción albúmina/creatinina se reporta en mg/g. Si las unidades de creatinina se seleccionan como mmol/L, la proporción de albúmina/creatinina se expresa como mg/mmol.

Se permitió evolucionar el embarazo a término sin intervenir y se recabó la información del expediente clínico al finalizar el embarazo.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 122 pacientes en el estudio analizándose 122 muestras de orina mediante tira reactiva. Fue necesario eliminar 97 muestras, correspondientes al 79.5% para el procesamiento de microalbuminuria procesándose solo 25 muestras para esta prueba, representando el 20.5 %. El resultado de proteinuria en tira reactiva de las 97 muestras que se eliminaron para el procesamiento de la microalbuminuria reportó a 2 pacientes con proteínas negativas, 30 pacientes con resultado en trazas, 42 pacientes con 1(+), 19 pacientes con 2(+) y 4 pacientes con 3(+). De las 32 pacientes que resultaron con proteinuria negativa y trazas no se pudo realizar la prueba de microalbuminuria ya que se reportaron 18 muestras turbias y 14 con infección de vías urinarias.

Las pacientes participantes en el estudio se encuentran en un promedio de edad de 24 años, gesta 2.07, con un peso inicial de 71.91, ganando un peso de 12.69 kg, cursando embarazos en promedio de 38.6 semanas con presiones arteriales al inicio del embarazo y al final del embarazo de 101/64 y 119/76 respectivamente como se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Características descriptivas de la población global*

	Mínimo	Máximo	Media	*n=122 pacientes
Edad (años)	15	43	24 años	
Gesta	1	5	2.07	
Peso inicial (Kg)	50	101	71.90 kg	
Peso ganado (Kg)	7	20	12.69 kg	
TA inicio embarazo (mm/hg)	70/50	120/80	101/64	
TA final embarazo (mm/hg)	90/50	160/120	120/76	
Semanas gestación	32.1	41.3	38.6	De las 12

2 pacientes, 24 presentaron ruptura prematura de membranas (19.7%) y 17 pacientes tuvieron restricción del crecimiento intrauterino (13.9%). Treinta pacientes presentaron preeclampsia, de las cuales 19 fueron clasificadas como leves y 11 pacientes como severas. El resto de las pacientes no presentaron complicaciones.

En lo referente a las pacientes con resultado de análisis de tira reactiva alterada, las características descriptivas se aprecian en la tabla 3.

Tabla 3. Características de pacientes “tira reactiva”*

UNIDADES	Mínimo	Máximo	Media	*Eliminadas n=97
Edad (años)	15	43	24.3	
Gesta	1	5	2.01	
Peso inicial (kg)	50	100	74.16	
Peso ganado (kg)	5	17	12.10	
TA inicio embarazo (mm/hg)	70/50	120/80	102/64	
TA final embarazo (mm/hg)	90/50	160/20	119/75	
Semanas gestación	32.1	41.3	38.6	Este

grupo de embarazadas contribuyó con 20 pacientes que presentaron ruptura prematura de membranas, 13 con restricción del crecimiento y 24 con preeclampsia del total de las 97 pacientes. El resto no presentaron complicaciones.

Las características descriptivas poblacionales de las 25 pacientes a quienes se les pudo realizar la prueba de microalbuminuria se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Descripción de características de pacientes con microalbuminuria*

	Mínimo	Máximo	Media	*n=25
Edad (años)	15	40	24.5	En cua nto a las
Gesta	1	5	2.2	
Peso inicial (kg)	70	101	63.1	
Peso ganado (kg)	6	22	14.9	
TA inicio embarazo (mm/hg)	80/50	120/80	100/65	
TA final embarazo (mm/hg)	100/60	150/110	120/80	
Semanas gestación	34	41.1	39.2	
Microalbuminuria (mg/g)	2.8	18	8.3	

complicaciones del embarazo presentadas en las pacientes a quienes se les hizo la prueba de microalbuminuria, se encontraron 6 pacientes con preeclampsia, 4 consideradas como leves y 2 con datos de severidad. Cuatro pacientes presentaron ruptura prematura de membranas y 4 restricción del crecimiento. Quince pacientes cursaron un embarazo sano.

En la tabla 5 se describen las características de las pacientes que presentaron preeclampsia leve o severa del grupo con resultados de microalbuminuria

Tabla 5. Características de pacientes con preeclampsia y resultados de microalbuminuria

Edad	Gesta	Peso inicial	Peso ganado	Semanas gestación	TA Inicio	TA Final	Mircoalbu minuria	RPM	RCIU	Preeclampsia
------	-------	--------------	-------------	-------------------	-----------	----------	-------------------	-----	------	--------------

1	24	2	65	13	40.1	110/70	140/90	13mg/g	No	No	Leve
2	17	1	48	22	38.5	90/60	140/100	6mg/g	No	Si	Severa
3	34	3	85	14	39.5	120/80	150/100	1mg/g	No	Si	Leve
4	15	1	53	9	38.2	80/50	120/100	7mg/g	Si	No	Leve
5	20	2	46	16	40.5	90/60	110/90	8mg/g	No	Si	Leve
6	40	4	88	15	39.3	120/80	150/100	11.9mg/g	No	No	Severa

Respecto a los resultados del valor predictivo positivo, negativo, sensibilidad, especificidad y enfermedades relacionadas con microalbuminuria como ruptura prematura de membranas y restricción del crecimiento, no se describen en este trabajo, debido a que no pudieron ser calculados ya que la cantidad de pacientes a los que se les pudo realizar la prueba fueron muy pocos además de que ninguna muestra resultó con microalbuminuria, tal como se observa en la tabla 5, ya que el punto de corte es 30mg/g para considerar que existe alguna patología. En este caso, ese resultado no se refleja, probablemente debido a que el equipo de medición está diseñado para otro perfil de pacientes, particularmente con algún tipo de daño renal.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

El análisis de microalbumina/creatinina DCA es un método cuantitativo práctico para medir las concentraciones bajas de albúmina y creatinina y la proporción de albúmina/creatinina en orina. Este método se ha diseñado para la realización de un análisis descentralizado con muestras aleatorias, obtenidas durante la noche o programadas y con resultados rápidos. Los test de microalbuminuria se recomiendan tanto para los pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes, como para los no insulino dependientes^{38,39,40} y es de gran utilidad para poder diagnosticar daño renal, ya que la oligoalbuminuria es la fase inicial de la nefropatía diabética o hipertensa. El uso de esta prueba para pacientes embarazadas aún está en estudio y deberían de considerarse los requisitos de la muestra para que un estudio sea válido^{39,40}.

El embarazo es un estado fisiológico de la mujer en el que se presentan numerosos cambios anatómicos y fisiológicos en todos los órganos y sistemas. Particularmente en el sistema renal, existe un aumento en la filtración glomerular y en la depuración de creatinina, esto secundario al aumento del flujo sanguíneo renal. Anatómicamente se presenta un aumento en el tamaño renal y dilatación de las cálices renales y uréteres, secundariamente a mecanismos hormonales y anatómicos por compresión, lo que condiciona a una estasis urinaria originando un aumento en la bacteriuria y acumulación de detritus celulares. Estas razones pudieran condicionar la excreción de orina turbia o con bacteriuria⁴⁴.

Se ha descrito que el uso de la prueba del índice de albúmina creatinina en una muestra única de orina con valores de corte de 30 mg albúmina/g creatinina o mayores es confiable como predictor de proteinuria con valores similares a resultados de una cuantificación de proteínas de 300mg en orina de 24 hrs⁴². Esto realizado en pacientes embarazadas de término e hipertensas de manera que si se reporta positiva la prueba se diagnosticaría preeclampsia ahorrando el tiempo que se necesita realizar la prueba para cuantificación de proteínas en orina de 24 horas.

El manual del analizador sistema DCA de Siemens/Bayer para la medición de microalbuminuria en muestra única de orina señala que la muestra debe colectarse sin presentar datos de infección, sin presentarse teñida o clínicamente turbia, debido a que reflejaría resultados falsamente positivos, ya que se aumentaría la turbidez de la muestra y como consecuencia de ello también aumentaría la absorbancia, presentando resultados mayores a los esperados. Ninguno de los estudios revisados para el diseño del presente trabajo señala que se hayan excluido muestras por estas razones^{42,43,44,45}. En nuestro estudio, para que una muestra fuera aceptada para realizar la determinación de microalbuminuria, se sometía a inspección clínica y se realizaba tira reactiva, ocasionando que se eliminaran 97 de 122 muestras por encontrarse en condiciones contraindicadas en el manual de usuario, como orina clínicamente turbia, teñida con sangre, presencia infección de vías urinarias, abundantes bacterias en la muestra o proteínas de 1+ en tira reactiva.

En diversos estudios se ha encontrado que el índice de albúmina - creatinina mayor de 30mg/g aumenta el riesgo hasta 8 veces de presentar preeclampsia^{42,43,44,45}. En el presente estudio solo fue posible realizar 25 pruebas

de microalbuminuria, de las cuales 6 pacientes presentaron preeclampsia leve o severa, lo que representa un 24 %, una prevalencia de preeclampsia, que resulta significativamente mayor a la reportada en la literatura de 10%¹⁹. Cabe resaltar que en estas pacientes todos los resultados de la prueba de determinación de microalbuminuria fueron menores de 30mg/g de creatinina, que es la cantidad de corte para presentar alguna patología, por lo que al menos en el presente estudio no fue posible establecer relación entre la microalbuminuria y la presencia de preeclampsia, ruptura prematura de membranas o restricción del crecimiento intrauterino.

Además, coincidiendo con lo reportado en la literatura donde se ha reportado el aumento en cuanto al riesgo de preeclampsia en pacientes menores de 20 años y primigestas,⁴¹ en nuestro estudio se observó que el 50 % de los casos de preeclampsia se registraron en pacientes con las mismas características.

CAPITULO VIII

CONCLUSION

Los resultados de este trabajo permiten concluir que existen factores determinantes a estimar durante la recolección de la muestra, al considerar la determinación de microalbuminuria en muestra única de orina y su poder predictivo en relación con el desarrollo de preeclampsia en el embarazo. Existe gran dificultad en obtener una muestra urinaria única en óptimas condiciones para la determinación de microalbuminuria durante el segundo trimestre del embarazo, dados los cambios propios del embarazo, como la estasis urinaria que origina el aumento de la bacteriuria y la acumulación de detritus celulares, lo que pudiera condicionar la excreción de orina turbia o con bacteriuria. De esta manera en nuestra población la cuantificación de proteínas en orina de 24 horas seguirá siendo el protocolo a seguir en mujeres embarazadas para determinar proteinuria.

Dada la grande dificultad para obtener un número adecuado de muestras en óptimas condiciones para medir la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del análisis de de la microalbuminuria como predictor de preeclampsia en el embarazo, no fue posible obtener estos parámetros.

El hecho de que se haya detectado una prevalencia del 24 % de preeclampsia en las participantes, muestra que deben realizarse estudios comparativos en nuestra población, en un esfuerzo por encontrar mejores opciones predictivas de

enfermedades hipertensivas del embarazo, que permitan realizar un tamizaje y un control prenatal más cercano y temprano.

CAPITULO IV

ANEXOS



DR. JUAN ANTONIO SORIA LOPEZ

Investigador principal

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Presente.-

Estimado Dr. Soria:

Les informo que nuestro **Comité de Ética** en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Presencia de microalbuminuria en el segundo trimestre de embarazo como predictor de preeclampsia**", el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **G113-010** participando además el Dr. Gabriel Villagomez Martínez, Dra. Sci. Geraldina Guerrero González, Dr. Fernando Javier Lavalle González y el Dr. Jesús Zacarías Villarreal Pérez como Co-Investigadores.

De igual forma el siguiente documento:

- Consentimiento Informado, versión 1.0 de fecha 05/09/2013.

Le pedimos mantenamos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de ustedes.

Alientamiento,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey N.L., 25 de Septiembre del 2013

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL

Secretario de Investigación Clínica

Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Edificio de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina
de la U.A.N.L. planta baja
Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Payaño
Col. Iturbide Centro, 64460 Monterrey, N.L., México
Teléfono: (+52) 8176 68501 Ext. 2671 al 2674
Correo Electrónico: investigacion@hu.uanl.mx



CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Velasco V, Navarrete E, pozos JL, Cardona JA. Características epidemiológicas de la preeclampsia en el IMSS. Rev Méd IMSS 1999;37:325-331
2. Kvale G, Olsen BE, Hinderaker SG, et al. Maternal deaths in developing countries: A preventable tragedy. Norsk Epidemiology 2005; 15: 141-149
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22
4. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. Am Fam Physician 2008; 78:93-100
5. Khan KS, Wojdyla, D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet 2006; 367:1066-74
6. Chandiramani M, Shennan A. Hyperntesive disorders of pregnancy: A UK based perspective. Curr Opin Obstet Gynecol 2008; 20:96-101
7. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of pathogenesis and managment of preeclampsia. JAMA 2002; 287: 3183-6
8. Secretaría de salud. Lineamiento Técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia 4ª Ed. Mexico, DF. 2007
9. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia; are we close yet? AM J Obstet Gynecol 2007; 197: 1-3
10. Moran C, Sandoval T, Duque X, González S, Moran S, Bernudez JA. Increased insulin levels independent of gestational overwiegting women with preeclampsia. Arch Med Res 2006; 37: 749-54
11. Roberts J, Gammil H. Preeclampsia recent insights. Hypertension 2005; 46: 1243-61
12. Preeclampsia/Eclampsia (control del embarazo). Práctica Médica Efectiva. Instituto Nacional de Salud Pública. UNICEF-SSA/DGSR, 1999;1(7)
13. Villanueva LA, Collado SP. Conceptos actuales sobre preeclampsia-eclampsia. Rev Fac Med IMSS 2007;50:57-61
14. Kopkow D, Karumanchi A. Angiogenic factors and natural Killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. J Reprod Immol 2007; 76:23-9

15. Davison MJ, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad PK, Karumanchi AS, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J AM Soc Nephrol* 2004; 15:2440-8
16. Norwitz ER, Robinson JN, Reptke J. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 436-54
17. Sibai B, Dekke G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-97
18. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 359-72
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No 33. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-67
20. Tuffnell DJ, Shenan AH, Waugh JJ, Walker JJ. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Guideline 10(A) London (UK) 2006, p.1-11
21. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Phys* 2004; 70:2317-24
22. Kharb S. Serum markers in pre-eclampsia. *Biomarkers* 2009; 14: 395-400
23. Audibert F, Boucaoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, Rey E. Screening for preeclampsia using first- trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:383. E1-8
24. Jenni K. Ranta, Kaisa Raatikainen, Jarkko Romppanen, Kari Pulkki, Seppo Keinonen. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet GHynecol Reprod Biol.* 2011 Jul; 157 (1): 48-5
25. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first trimestre screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Mar;208(3):203.e1-203.e10
26. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Gynecol.* 2010 Oct;203(4):366.e1-6

27. Janet Rich-Edwards, Jennifer Stuart, Chloe Zera, Ellen Seely, Augusto Litonjua, Scott Weiss, Louise Wilkins-Hough. First and third trimester plasma vitamin D, angiogenic factors, and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, Volume 204, Issue 1, Supplement, Pages S227 – S228, January 2011
28. Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf, S, Shamsuddin L. Vitamin Deficiency and the risk of preeclampsia and eclampsia in Bangladesh. *Horm Metab Res*. 2013 Jun 3
29. Poon LC, Kametas N, Bonino S, Vercellotti E, Nicolaides, KH, Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11(0+) to 13(+6) weeks in the prediction on preeclampsia *BJOG*. 2008 Jun; 115(7): 866-73.
30. Bar J, Hod M, Erman A, Friedman S, Gelerenter I, Kaplan B, Boner G, Ovadia J. Microalbuminuria as an early predictor of hypertensive complications in pregnant women at high risk. *Am J Kidney Dis*. 1996 Aug;28(2):220-5
31. Lara Gonzalez AL, Martinez Jaimes A, Romero Arauz JF. Microalbuminuria: early prognostic factor of preeclampsia?. *Ginecol Obstet Mex*. 2003 Feb;71:82-6
32. Salako BL, Oleyemi O, Odukogbe AT, Adedapo KS, Aimakhu CO, Alu FE, Ola B. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia. *West Afr J Med*. 2003 Dec; 22(4): 295-300
33. Paternoster DM, Stella A, Mussap M, Plebani M, Gambaro G, Grella PV. Predictive markers of preeclampsia in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 1999 Sep;66(3):237-43
34. Bahasadri S, Kashanian M, Khosravi Z. Comparison of pregnancy outcome among nulliparus with and without microalbuminuria at the end of second trimester. *Int J Gynecol Obstet* 2011 Oct, 115(1): 34-6
35. Singh R. Tandon I, Deo S, Natsu SM, Does microalbuminuria at mid pregnancy predict development of subsequent pre-eclampsia? *J Obstet Gynecol. Res* 2013 FEB;39(2): 478-83

36. Velazco V, Navarrete E, Cardona J, Medrazo M, Morbilidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 1997; 35 451-5
37. Anath VC, Vintzileos MA. Medically indicated preterm birth: Recognizing the importance of the problem. *Clin Perinatol* 2008; 35: 53-67.
38. American Diabetes Association: Clinical Practices Recommendations 1995, ADA, January, 1995
39. Feldt-Rasmussen, B; et al: Microalbuminuria and important diagnostic tool. *J. Diabet. Complications*. 8:137 – 145; 1994
40. Mongensen, C.E; et al: Microalbuminuria: An early Marker of renal Involvement in diabetes. *Uremia Investigation*, 9:85-95 1986.
41. Fernandez Contreras R, Gomez Llambi H, Ferrarotti F, Lorge F. Extraído de "Guía para el Manejo de la Hipertensión Arterial". Instituto de Investigaciones Cardiológicas-Facultad de Medicina-UBA. 2000.
42. Kyle PM, Fielder JN, Pullar B, Horwood LJ, Moore MP. Comparison of methods to identify significant proteinuria in pregnancy in the outpatient setting. *BJOG*. 2008;115(4):523.
43. Baweja S, Kent A, Masterson R, Roberts S, McMahon. Prediction of pre-eclampsia in early pregnancy by estimating the spot urinary albumin: creatinine ratio using high-performance liquid chromatography. *BJOG*. 2011 Aug;118(9):1126-32. Epub 2011 Apr 12.
44. Renu Singh¹, Indu Tandon¹, Sujata Deo¹ and Shankar Madhav Natu. Does microalbuminuria at mid-pregnancy predict development of subsequent pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. Vol. 39, No. 2: 478–483, 2013
45. Osman O, Bakare AO, Elamin S. The Prevalence of Proteinuria among Pregnant Women as Detected by a Semiquantitative Method: A Single Center Experience. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation*. 2011 May;4(2):77-82

CAPITULO XI

AUTOBIOGRAFIA

Julio Cesar Leyva Hurtado

Candidato para el grado de especialización en
Ginecología y Obstetricia

Tesis: PRESENCIA DE MICROALBUMINURIA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE
DE EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA.

Biografía

Datos personales: Nacido en Monclova Coahuila el 16 Julio 1986, hijo de Jesús
Ricardo Leyva Moreno y Silvia Hurtado Moyeda.

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma
de Nuevo León grado obtenido Médico Cirujano y Partero en el 2012.